

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/EP 00/00390

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 00 / 390



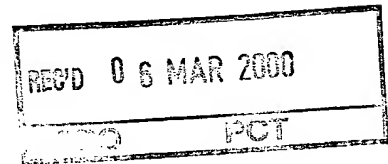
4
EPO - Munich
24

24. Feb. 2000

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung



Die MEMOREC Stoffel GmbH in Köln/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Protease“

am 24. Juni 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.


Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 12 N und C 07 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 10. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag



Aktenzeichen: 199 29 115.2

991392de Me/gn

24. Juni 1999

Protease

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind eine Protease, Nucleinsäuren kodierend für die Protease sowie die damit in Verbindung stehenden Inhibitoren, Antikörper, Arznei- und Diagnostikmittel.

Die vorliegende Erfindung stellt eine Protease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Asparatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen, zur Verfügung. Für die Motive wurde der Einbuchstabencode der Aminosäuren verwendet, d.h. D = Asp, G = Gly usw.

Solche Proteasen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) beteiligt. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt die erfindungsgemäße Protease die bisher nicht identifizierte γ -Secretase dar, die an der Prozessierung des APP zu den als A β bezeichneten Amyloidpeptiden beteiligt ist.

Ein Überblick über die Rolle der γ -Secretasen bei der Entstehung der Alzheimerschen Erkrankung geben S.L. Ross et al. in J. of Biol. Chem. 273 (1998), 15309-15312.

Bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung weisen zusätzlich eine Sequenz $PALX_6YX_7VP$ auf, wobei X_6 und X_7 die gleiche Bedeutung haben wie X_1 . Es wird jedoch bevorzugt, daß X_6 und X_7 Leucin oder Isoleucin sind.

Insbesondere handelt es sich bei den Proteasen um Proteasen von Säugetieren, insbesondere von Menschen.

Die erfindungsgemäßen Proteasen weisen bevorzugt katalytisch aktive Aspartatreste in einer Region auf, die innerhalb eines Transmembranbereichs liegt. Transmembranbereiche lassen sich bei Kenntnis der Sequenz eines Proteins aufgrund verschiedener Modelle vorhersagen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß in einem Bereich überwiegend hydrophobe Aminosäuren liegen, die von Bereichen flankiert werden, in denen eher hydrophile Aminosäuren liegen.

Ein Aspartat in einer Transmembranregion läßt sich beispielsweise durch Anwendung des Programms „GREASE“ nachweisen, das Teil des FASTA 2.0 Programmpaketes ist. Bei einer Fensterbreite von 17 muß mit Hilfe dieses Programms ein Hydrophobizitätswert von mindestens 80 für das Aspartat berechnet werden. Das FASTA-Programmpaket ist beschrieben in W. R. Pearson and D. J. Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85 (1988) 2444-2448. Das Programm GREASE benutzt den Kyte/Doolittle Algorithmus, beschrieben in J. Kyte and R. F. Doolittle, J. Mol. Biol. 157 (1982) 105-132.

Besonders bevorzugte Proteasen der vorliegenden Erfindung werden als psl 1 - 4 bezeichnet (humane psl 1 - 4: SEQ ID No. 1 bis 4, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 5 - 7, sacc. cerevisiae psl 3: SEQ ID No. 8, humane psl2L SEQ ID No. 18).

Weiterhin sind Varianten der erfindungsgemäßen Proteasen Gegenstand der Erfindung. Varianten sind Proteine, die durch einen oder mehrere Mutationen,

Insertionen und Deletionen, insbesondere durch konservative Austausche, von den erfindungsgemäßen Proteasen abgeleitet sind, insbesondere N- oder C-terminal verkürzte oder verlängerte Formen.

Auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Proteasen kodieren, sind Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte erfindungsgemäße Nucleinsäuren sind solche mit der SEQ ID No. 9 - 17 (human psl 1 - 4: SEQ ID No. 9 - 12, murine psl 2 - 4: SEQ ID No. 13 - 15, sacc. cerevisiae psl 3: SEQ ID No. 16, humane psl2L SEQ ID No. 17). Auch komplementäre Nucleinsäuren sind Bestandteil der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Proteasen sind an der Spaltung des APP zum A β beteiligt und sind damit indirekt an der Entstehung beispielsweise der Alzheimerschen Erkrankung beteiligt. Daher sind auch Inhibitoren, die die Expression oder die Aktivität der Proteasen hemmen, Gegenstand der Erfindung. Solche Inhibitoren können in einfachen Verfahren identifiziert werden. Entsprechende Inhibitoren können beispielsweise durch Messung der Expression oder der Aktivität der Proteasen in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren identifiziert werden. Insbesondere zur Messung der Expression eignen sich gegen die Aspartatproteasen gerichtete Antikörper, die somit ebenfalls Bestandteil der Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen sind auch an der Spaltung anderer Transmembranproteine beteiligt, insbesondere des Rezeptorprotein *Notch* und verwandter Proteine, die in der Entwicklung des Nervensystems eine Rolle spielen. Die proteolytische Spaltungen im Inneren von Membranen ist auch an anderen wichtigen Prozessen beteiligt, z.B.:

- Proteolytischer Abbau von N-terminalen Signalpeptiden nach deren Abspaltung durch die Signalpeptidase.
- Proteolytischer Abbau von C-terminalen Propeptiden, wie sie durch transamidase-katalysierte Abspaltung bei der posttranslationalen GPI-Verankerung von Proteinen entstehen.
- Generierung von Peptiden für die Präsentation durch Histokompatibilitäts-Komplex Moleküle vom Typ I und II. Bei löslichen Proteinen werden solche Peptide vornehmlich durch das Proteasom gebildet. Es entstehen jedoch auch Peptide aus Transmembranregionen von Proteinen, wie sie nur durch eine Spaltung im Inneren der Membran erklärt werden können.

Durch Einsatz der erfindungsgemäßen Protease bzw. deren Inhibitoren lassen sich die genannten Prozesse therapeutisch beeinflussen.

Hierfür eignen sich insbesondere Zell-Linien, die keine der erfindungsgemäßen Proteasen oder Nukleinsäuren exprimieren und bevorzugt auch keine homologen Proteasen oder Nukleinsäuren enthalten. Mit diesen läßt sich bevorzugt gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Aktivität der Proteasen testen bzw. Inhibitoren gemäß dem Beispiel 2 ermitteln. Besonders geeignet hierfür ist *Saccharomyces cerevisiae*. In Kenntnis der entsprechenden Protease bzw. der kodierenden Nukleinsäure (SEQ ID No. 8 und 16) lassen sich nach bekannten Methoden Hefestämme herstellen, die dieses Protein bzw. die Nukleinsäure nicht mehr enthalten. Sie eignen sich daher bevorzugt als Expressionssystem zur Charakterisierung der erfindungsgemäßen Aspartatproteasen bzw. zur Identifizierung von geeigneten Inhibitoren. Entsprechende Zelllinien, bevorzugt Hefezell-Linien sowie die Verwendung des Proteins mit der SEQ ID No. 8 als Aspartatprotease und der

Nukleinsäure mit der SEQ ID No. 16 zur Expression einer Protease sind daher ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Proteasen, Nucleinsäuren, Inhibitoren und Antikörper können in Arznei- und Diagnostikmitteln enthalten sein. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung oder Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

Beispiel 1:

γ -Sekretase Assay

Die putativen γ -Sekretasen werden stabil oder transient in cos-7 Zellen transfiziert, die zusätzlich SpA4CT (Signalpeptid fusioniert an β A4 gefolgt vom APP C-Terminus) stabil exprimieren. γ -Sekretase Aktivität ist in diesem System erkennbar durch die Generierung eines 4,6 kDa großen Peptides bzw. durch das Verschwinden der 11 kDa Bande des vollständigen SpA4CT. Bei Vorliegen der pathologisch relevanten γ -Sekretase sollten beide Fragmente im Inneren der Zelle zu detektieren sein. Im Überstand der Zellen ist immer β A4 zu finden, das durch eine endogene plasmamembran-ständige γ -Sekretase Aktivität generiert wird, die jedoch bei der Pathogenese von Alzheimer keine Rolle spielt.

Die transfizierten Zellen werden dreimal mit kaltem DMEM gewaschen und nachfolgend auf Eis mit einem Zellschaber geerntet. Die Zellen (ca. 5×10^6 Zellen) werden durch Zentrifugation gesammelt und in 1 ml Lysis-Puffer (150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 % NP-40, 1 % Triton-x-100, 2 mM EDTA) lysiert. Die Kerne werden bei 11 000 g abzentrifugiert. Der Überstand wird einer Immunpräzipitation unterworfen. Hierzu werden 1 ml des Zelllysates mit 2 μ g/ml WO2 Immunglobulin (anti- β A4 Antikörper) versetzt und 0,5 h bei 4°C über Kopf

geschüttelt. Nachfolgend werden 20 μ l Protein-G Sepharose Suspension (1:1) hinzugeben und 5 h bei 4°C über Kopf geschüttelt. Die Protein-G Sepharose wird konsekutiv je zwei mal mit den Puffern A, B und C (A: 150 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2 % NP-40, 2 mM EDTA; B: 500 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.2 % NP-40, 2 mM EDTA; C: 10 mM Tris-HCl pH 7.5) gewaschen, mit 20 μ l 3X Probenpuffer versetzt, auf 95°C erhitzt und der Überstand auf ein 12 % Tris-Tricine Gel aufgetragen. Nach der gelelektrophoretischen Größenfraktionierung werden die Proteine auf eine PVDF-Membran transferiert und nachfolgend mit einem anti- β A4 Antikörper nachgewiesen.

Beispiel 2:

Identifizierung eines γ -Sekretase Inhibitors

Zur Identifizierung eines Inhibitors der pathologisch relevanten γ -Sekretase wird das Enzym nach der obigen Vorschrift in cos-7 Zellen mit SpA4CT coexprimiert. Die Zellen werden in geeigneter Weise mit der zu untersuchenden Substanz in Kontakt gebracht (in Gegenwart oder Abwesenheit von membran-permeabilisierenden Agentien). Anschliessend wird das intrazellulär gebildete β A4 wie oben beschrieben nachgewiesen. Eine Verringerung der gebildeten Menge β A4 läßt auf eine Wirksamkeit der Substanz als γ -Sekretase Inhibitor schliessen.

Patentansprüche

1. Protease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.
2. Protease nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Protease die Sequenz $PALX_6YX_7VP$ aufweist, wobei X_6 und X_7 die gleiche Bedeutung haben wie X_1 und bevorzugt Leu oder Ile sind.
3. Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Protease eine der Sequenzen SEQ ID No. 1 - 8 und 18 aufweist.
4. Nucleinsäuren kodierend für eine Protease nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, bevorzugt mit der SEQ ID No. 9 - 17.
5. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Expression oder Aktivität der Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3 hemmen.
6. Antikörper, gerichtet gegen Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
7. Verfahren zur Identifizierung von Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivität der Proteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren gemessen wird.

8. Arzneimittel oder Diagnostikmittel enthaltend eine Protease nach einem der Ansprüche 1 bis 3, eine Nucleinsäure nach Anspruch 4, einen Inhibitor nach Anspruch 5 und/ oder einen Antikörper nach Anspruch 6.
9. Verwendung des Arzneimittels oder Diagnostikmittels nach Anspruch 8 zur Diagnose oder Behandlung von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.
10. Zell-Linie, dadurch gekennzeichnet, daß die Zell-Linie keine Protease gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 exprimiert und/oder keine Nukleinsäure nach Anspruch 4 enthält.

Zusammenfassung

Protease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Memorec Stoffel GmbH

<120> Protease

<130> Protease Memorec

<140>

<141>

<160> 16

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 592

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Ala Arg Leu Leu Ala Ala Phe
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ala Gln Val Ala Cys Glu Tyr Gly Met Val His Val
20 25 30

Val Ser Gln Ala Gly Gly Pro Glu Gly Lys Asp Tyr Cys Ile Leu Tyr
35 40 45

Asn Pro Gln Trp Ala His Leu Pro His Asp Leu Ser Lys Ala Ser Phe
50 55 60

Leu Gln Leu Arg Asn Trp Thr Ala Ser Leu Leu Cys Ser Ala Ala Asp
65 70 75 80

Leu Pro Ala Arg Gly Phe Ser Asn Gln Ile Pro Leu Val Ala Arg Gly
85 90 95

Asn Cys Thr Phe Tyr Glu Lys Val Arg Leu Ala Gln Gly Ser Gly Ala
100 105 110

Arg Gly Leu Leu Ile Val Ser Arg Glu Arg Leu Val Pro Pro Gly Gly
115 120 125

Asn Lys Thr Gln Tyr Asp Glu Ile Gly Ile Pro Val Ala Leu Leu Ser
130 135 140

Tyr Lys Asp Met Leu Asp Ile Phe Thr Arg Phe Gly Arg Thr Val Arg
 145 150 155 160
 Ala Ala Leu Tyr Ala Pro Lys Glu Pro Val Leu Asp Tyr Asn Met Val
 165 170 175
 Ile Ile Phe Ile Met Ala Val Gly Thr Val Ala Ile Gly Gly Tyr Trp
 180 185 190
 Ala Gly Ser Arg Asp Val Lys Lys Arg Tyr Met Lys His Lys Arg Asp
 195 200 205
 Asp Gly Pro Glu Lys Gln Glu Asp Glu Ala Val Asp Val Thr Pro Val
 210 215 220
 Met Thr Cys Val Phe Val Val Met Cys Cys Ser Met Leu Val Leu Leu
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Phe Tyr Asp Leu Leu Val Tyr Val Val Ile Gly Ile Phe Cys
 245 250 255
 Leu Ala Ser Ala Thr Gly Leu Tyr Ser Cys Leu Ala Pro Cys Val Arg
 260 265 270
 Arg Leu Pro Phe Gly Lys Cys Arg Ile Pro Asn Asn Ser Leu Pro Tyr
 275 280 285
 Phe His Lys Arg Pro Gln Ala Arg Met Leu Leu Leu Ala Leu Phe Cys
 290 295 300
 Val Ala Val Ser Val Val Trp Gly Val Phe Arg Asn Glu Asp Gln Trp
 305 310 315 320
 Ala Trp Val Leu Gln Asp Ala Leu Gly Ile Ala Phe Cys Leu Tyr Met
 325 330 335
 Leu Lys Thr Ile Arg Leu Pro Thr Phe Lys Ala Cys Thr Leu Leu Leu
 340 345 350
 Leu Val Leu Phe Leu Tyr Asp Ile Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe
 355 360 365
 Leu Thr Lys Ser Gly Ser Ser Ile Met Val Glu Val Ala Thr Gly Pro
 370 375 380
 Ser Asp Ser Ala Thr Arg Glu Lys Leu Pro Met Val Leu Lys Val Pro
 385 390 395 400

Arg Leu Asn Ser Ser Pro Leu Ala Leu Cys Asp Arg Pro Phe Ser Leu
 405 410 415
 Leu Gly Phe Gly Asp Ile Leu Val Pro Gly Leu Leu Val Ala Tyr Cys
 420 425 430
 His Arg Phe Asp Ile Gln Val Gln Ser Ser Arg Val Tyr Phe Val Ala
 435 440 445
 Cys Thr Ile Ala Tyr Gly Val Gly Leu Leu Val Thr Phe Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Leu Met Gln Arg Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys
 465 470 475 480
 Thr Leu Val Thr Ser Cys Ala Val Ala Leu Trp Arg Arg Glu Leu Gly
 485 490 495
 Val Phe Trp Thr Gly Ser Gly Phe Ala Lys Val Leu Pro Pro Ser Pro
 500 505 510
 Trp Ala Pro Ala Pro Ala Asp Gly Pro Gln Pro Pro Lys Asp Ser Ala
 515 520 525
 Thr Pro Leu Ser Pro Gln Pro Pro Ser Glu Glu Pro Ala Thr Ser Pro
 530 535 540
 Trp Pro Ala Glu Gln Ser Pro Lys Ser Arg Thr Ser Glu Glu Met Gly
 545 550 555 560
 Ala Gly Ala Pro Met Arg Glu Pro Gly Ser Pro Ala Glu Ser Glu Gly
 565 570 575
 Arg Asp Gln Ala Gln Pro Ser Pro Val Thr Gln Pro Gly Ala Ser Ala
 580 585 590

<210> 2

<211> 313

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Lys Lys Lys Glu Glu Tyr Leu Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Val Ile Phe Val Val Ile Cys Cys Val Met Met Val Leu Leu Tyr Phe | 20 | 25 | 30 |
| Phe Tyr Lys Trp Leu Val Tyr Val Met Ile Ala Ile Phe Cys Ile Ala | 35 | 40 | 45 |
| Ser Ala Met Ser Leu Tyr Asn Cys Leu Ala Ala Leu Ile His Lys Ile | 50 | 55 | 60 |
| Pro Tyr Gly Gln Cys Thr Ile Ala Cys Arg Gly Lys Asn Met Glu Val | 65 | 70 | 75 |
| Arg Leu Ile Phe Leu Ser Gly Leu Cys Ile Ala Val Ala Val Val Trp | 85 | 90 | 95 |
| Ala Val Phe Arg Asn Glu Asp Arg Trp Ala Trp Ile Leu Gln Asp Ile | 100 | 105 | 110 |
| Leu Gly Ile Ala Phe Cys Leu Asn Leu Ile Lys Thr Leu Lys Leu Pro | 115 | 120 | 125 |
| Asn Phe Lys Ser Cys Val Ile Leu Leu Gly Leu Leu Leu Tyr Asp | 130 | 135 | 140 |
| Val Phe Phe Val Phe Ile Thr Pro Phe Ile Thr Lys Asn Gly Glu Ser | 145 | 150 | 155 |
| Ile Met Val Glu Leu Ala Ala Gly Pro Phe Gly Asn Asn Glu Lys Leu | 165 | 170 | 175 |
| Pro Val Val Ile Arg Val Pro Lys Leu Ile Tyr Phe Ser Val Met Ser | 180 | 185 | 190 |
| Val Cys Leu Met Pro Val Ser Ile Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val | 195 | 200 | 205 |
| Pro Gly Leu Leu Ile Ala Tyr Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly | 210 | 215 | 220 |
| Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Val Ser Ser Thr Val Ala Tyr Ala Ile Gly | 225 | 230 | 235 |
| Met Ile Leu Thr Phe Val Val Leu Val Leu Met Lys Lys Gly Gln Pro | 245 | 250 | 255 |
| Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys Thr Leu Ile Thr Ala Ser Val Val | | | |

260

265

270

Ala Trp Arg Arg Lys Glu Met Lys Lys Phe Trp Lys Gly Asn Ser Tyr
 275 280 285

Gln Met Met Asp His Leu Asp Cys Ala Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val
 290 295 300

Ile Ser Gly Glu Gln Ile Val Gln Gln
 305 310

<210> 3

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asp Ser Ala Leu Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Thr Asn Ser Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
 20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
 35 40 45

Phe Gly Ala Leu Arg Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Asn Ala Ser
 50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
 85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
 100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
 115 120 125

Phe Pro Ala Ser Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
 130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
 145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Ile Val Gly Val Trp Tyr
 165 170 175
 Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
 180 185 190
 Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
 195 200 205
 Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe
 210 215 220
 Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
 225 230 235 240
 Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asn
 245 250 255
 Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Val Val Ile Pro Gly Ile Phe
 260 265 270
 Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
 275 280 285
 Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
 290 295 300
 Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
 305 310 315 320
 Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala
 325 330 335
 Lys Gly Glu Val Thr Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
 340 345 350
 Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Gly Thr Glu Ala Ser Ala
 355 360 365
 Ser Lys Gly Leu Glu Lys Lys Glu Lys
 370 375

<210> 4
 <211> 384
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Glu Gln Thr Tyr Ser Trp Ala Tyr Ser Leu Val Asp Ser Ser
1 5 10 15

Gln Val Ser Thr Phe Leu Ile Ser Ile Leu Leu Ile Val Tyr Gly Ser
20 25 30

Phe Arg Ser Leu Asn Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys Glu Lys Asp
35 40 45

Ser Asn Ser Ser Ser Gly Ser Phe Asn Gly Asn Ser Thr Asn Asn Ser
50 55 60

Ile Gln Thr Ile Asp Ser Thr Gln Ala Leu Phe Leu Pro Ile Gly Ala
65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Leu Val Met Phe Phe Phe Phe Asp Ser Val Gln Val
85 90 95

Val Phe Thr Ile Cys Thr Ala Val Leu Ala Thr Ile Ala Phe Ala Phe
100 105 110

Leu Leu Leu Pro Met Cys Gln Tyr Leu Thr Arg Pro Cys Ser Pro Gln
115 120 125

Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu Leu
130 135 140

Leu Ser Phe Ser Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu Thr
145 150 155 160

Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val Ala
165 170 175

Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu Leu
180 185 190

Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser Ala
195 200 205

Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro Ala
210 215 220

Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro Asn
225 230 235 240

Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val Phe
245 250 255

Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp Ile
260 265 270

Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn Tyr
275 280 285

Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Pro Ala Asn
290 295 300

Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu Ile
305 310 315 320

Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Ile His
325 330 335

Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu Leu
340 345 350

Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met Trp
355 360 365

Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu Val
370 375 380

<210> 5
<211> 113
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 5
Val Leu Gly Phe Gly Asp Ile Ile Val Pro Gly Leu Leu Ile Ala Tyr
1 5 10 15

Cys Arg Arg Phe Asp Val Gln Thr Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ile Ser
20 25 30

Ser Thr Ile Ala Tyr Ala Val Gly Met Ile Ile Thr Phe Val Val Leu
35 40 45

Met Val Met Lys Thr Gly Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Cys

50

55

60

Thr Leu Ile Thr Val Ser Val Val Ala Trp Ser Arg Lys Glu Met Lys
 65 70 75 80

Lys Phe Trp Lys Gly Ser Ser Tyr Gln Val Met Asp His Leu Asp Tyr
 85 90 95

Ser Thr Asn Glu Glu Asn Pro Val Thr Thr Asp Glu Gln Ile Val Gln
 100 105 110

Gln

<210> 6

<211> 378

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Met Asp Ser Ala Val Ser Asp Pro His Asn Gly Ser Ala Glu Ala Gly
 1 5 10 15

Thr Pro Ala Asn Gly Thr Thr Arg Pro Pro Ser Thr Pro Glu Gly Ile
 20 25 30

Ala Leu Ala Tyr Gly Ser Leu Leu Leu Met Ala Leu Leu Pro Ile Phe
 35 40 45

Phe Gly Ala Leu Pro Ser Val Arg Cys Ala Arg Gly Lys Ser Ser Ser
 50 55 60

Asp Met Pro Glu Thr Ile Thr Ser Arg Asp Ala Ala Arg Phe Pro Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Cys Thr Leu Leu Gly Leu Tyr Leu Phe Phe Lys Ile Phe
 85 90 95

Ser Gln Glu Tyr Ile Asn Leu Leu Leu Ser Met Tyr Phe Phe Val Leu
 100 105 110

Gly Ile Leu Ala Leu Ser His Thr Ile Ser Pro Phe Met Asn Lys Phe
 115 120 125

Phe Pro Ala Asn Phe Pro Asn Arg Gln Tyr Gln Leu Leu Phe Thr Gln
 130 135 140

Gly Ser Gly Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Asn Tyr Glu Phe Asp Thr
 145 150 155 160

Lys Asp Leu Val Cys Leu Gly Leu Ser Ser Val Val Gly Val Trp Tyr
 165 170 175

Leu Leu Arg Lys His Trp Ile Ala Asn Asn Leu Phe Gly Leu Ala Phe
 180 185 190

Ser Leu Asn Gly Val Glu Leu Leu His Leu Asn Asn Val Ser Thr Gly
 195 200 205

Cys Ile Leu Leu Gly Gly Leu Phe Ile Tyr Asp Ile Phe Trp Val Phe
 210 215 220

Gly Thr Asn Val Met Val Thr Val Ala Lys Ser Phe Glu Ala Pro Ile
 225 230 235 240

Lys Leu Val Phe Pro Gln Asp Leu Leu Glu Lys Gly Leu Glu Ala Asp
 245 250 255

Asn Phe Ala Met Leu Gly Leu Gly Asp Ile Val Ile Pro Gly Ile Phe
 260 265 270

Ile Ala Leu Leu Leu Arg Phe Asp Ile Ser Leu Lys Lys Asn Thr His
 275 280 285

Thr Tyr Phe Tyr Thr Ser Phe Ala Ala Tyr Ile Phe Gly Leu Gly Leu
 290 295 300

Thr Ile Phe Ile Met His Ile Phe Lys His Ala Gln Pro Ala Leu Leu
 305 310 315 320

Tyr Leu Val Pro Ala Cys Ile Gly Phe Pro Val Leu Val Ala Leu Ala
 325 330 335

Lys Gly Glu Val Ala Glu Met Phe Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Pro Lys
 340 345 350

Asp Pro Ala Ala Val Thr Glu Ser Lys Glu Glu Ser Thr Glu Ala Ser
 355 360 365

Ala Ser Lys Arg Leu Glu Lys Lys Glu Lys
 370 375

<210> 7

<211> 257

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 7

Gln Asn Lys Ile Ser Phe Gly Cys Cys Gly Arg Phe Thr Ala Ala Glu
1 5 10 15

Leu Leu Ser Phe Tyr Leu Ser Val Met Leu Val Leu Ile Trp Val Leu
20 25 30

Thr Gly His Trp Leu Leu Met Asp Ala Leu Ala Met Gly Leu Cys Val
35 40 45

Ala Met Ile Ala Phe Val Arg Leu Pro Ser Leu Lys Val Ser Cys Leu
50 55 60

Leu Leu Ser Gly Leu Leu Ile Tyr Asp Val Phe Trp Val Phe Phe Ser
65 70 75 80

Ala Tyr Ile Phe Asn Ser Asn Val Met Val Lys Val Ala Thr Gln Pro
85 90 95

Ala Asp Asn Pro Leu Asp Val Leu Ser Arg Lys Leu His Leu Gly Pro
100 105 110

Asn Val Gly Arg Asp Val Pro Arg Leu Ser Leu Pro Gly Lys Leu Val
115 120 125

Phe Pro Ser Ser Thr Gly Ser His Phe Ser Met Leu Gly Ile Gly Asp
130 135 140

Ile Val Met Pro Gly Leu Leu Leu Cys Phe Val Leu Arg Tyr Asp Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Lys Gln Ala Ser Gly Asp Ser Cys Gly Ala Pro Gly Xaa Ala
165 170 175

Asn Ile Ser Gly Arg Met Gln Lys Val Ser Tyr Phe His Cys Thr Leu
180 185 190

Ile Gly Tyr Phe Val Gly Leu Leu Thr Ala Thr Val Ala Ser Arg Val
195 200 205

His Arg Ala Ala Gln Pro Ala Leu Leu Tyr Leu Val Pro Phe Thr Leu
210 215 220

Leu Pro Leu Leu Thr Met Ala Tyr Leu Lys Gly Asp Leu Arg Arg Met
 225 230 235 240

Trp Ser Glu Pro Phe His Ser Lys Ser Ser Ser Ser Arg Phe Leu Glu
 245 250 255

Val

<210> 8

<211> 587

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 8

Met Asp Lys Tyr Leu Asn Ser Phe Val Asp His Leu Ser Glu Trp Ser
 1 5 10 15

Ser Arg Ala Phe Arg Asn Asn Ser Ser Ser Ala Asn Gln Ser Ala Ser
 20 25 30

Asn Lys Glu Leu Glu Gln Val Phe Glu Gln Ile Asn Ala Ile Val Glu
 35 40 45

Asn His Asn Asn Lys Leu Thr Thr Ala Phe Asp Lys Ile Ser Tyr Arg
 50 55 60

Val Ala His Lys Ile Thr His Leu Val Glu Ser His Ser Leu Val Phe
 65 70 75 80

Asn Tyr Ala Thr Leu Val Leu Ile Ala Ser Ala Leu Val Val Ile Gly
 85 90 95

Ser Phe Thr Ser Ile Ser Ser Ile Pro Phe Thr Ala Leu Pro Pro Thr
 100 105 110

Arg Glu His Ser Leu Phe Asp Pro Thr Asp Phe Asp Val Asp His Asp
 115 120 125

Cys His Val Ile Tyr Arg Glu Asn Asp Glu Asp Lys Lys Lys Lys Lys
 130 135 140

Lys Ser Lys Arg Phe Phe Asp Met Met Asp Glu Lys His Ala Ile Ile
 145 150 155 160

Leu Pro Leu Thr Ser Gly Cys Thr Leu Leu Ala Leu Tyr Phe Val Ile

165

170

175

Lys Lys Leu His Leu Asn Trp Leu Lys Tyr Val Val Lys Ile Leu Asn
 180 185 190

Phe Asn Ile Thr Leu Leu Asn Ile Pro Ala Gly Thr Phe Val Tyr Ser
 195 200 205

Tyr Phe Leu Asn Ser Leu Phe Arg Asn Leu Ser His Leu Ala Ser Trp
 210 215 220

Asn Pro Leu Val Val Leu Pro Arg Tyr Arg Val Thr Ile Ala Asp Asp
 225 230 235 240

Asn Glu Asp Leu Asn Lys Ile Gly Gly Phe Val Thr Asn Leu Asn Tyr
 245 250 255

Lys Asp Gly Leu Thr Asn Ser Val Val His Lys Lys Thr Leu Asp Glu
 260 265 270

Ile Glu Lys Asp His Trp Met Lys His Phe Tyr Arg Arg Glu Leu Val
 275 280 285

Glu Pro Lys Asp Ile Lys Ser Lys Arg Gln Ile Ser Asn Met Tyr Leu
 290 295 300

Asn Ser Ala Leu Ile Val Ser Phe Val Leu Ser Ile Val Ser Thr Val
 305 310 315 320

Tyr Phe Tyr Leu Ser Pro Asn Asp Trp Leu Ile Ser Asn Ala Val Ser
 325 330 335

Met Asn Met Ala Ile Trp Ser Ile Ala Gln Leu Lys Leu Lys Asn Leu
 340 345 350

Lys Ser Gly Ala Leu Ile Leu Ile Ala Leu Phe Phe Tyr Asp Ile Cys
 355 360 365

Phe Val Phe Gly Thr Asp Val Met Val Thr Val Ala Thr Asn Leu Asp
 370 375 380

Ile Pro Val Lys Leu Ser Leu Pro Val Lys Phe Asn Thr Ala Gln Asn
 385 390 395 400

Asn Phe Asn Phe Ser Ile Leu Gly Leu Gly Asp Ile Ala Leu Pro Gly
 405 410 415

Met Phe Ile Ala Met Cys Tyr Lys Tyr Asp Ile Trp Lys Trp His Leu

420

425

430

Asp His Asp Asp Thr Glu Phe His Phe Leu Asn Trp Ser Tyr Val Gly
 435 440 445

Lys Tyr Phe Ile Thr Ala Met Val Ser Tyr Val Ala Ser Leu Val Ser
 450 455 460

Ala Met Val Ser Leu Ser Ile Phe Asn Thr Ala Gln Pro Ala Leu Leu
 465 470 475 480

Tyr Ile Val Pro Ser Leu Leu Ile Ser Thr Ile Leu Val Ala Cys Trp
 485 490 495

Asn Lys Asp Phe Lys Gln Phe Trp Asn Phe Gln Tyr Asp Thr Ile Glu
 500 505 510

Val Asp Lys Ser Leu Lys Lys Ala Ile Glu Lys Lys Glu Asn Ser Ile
 515 520 525

Thr Tyr Ser Thr Phe Ile Leu Ser Glu Tyr Tyr Asn Asp Ala Asp Lys
 530 535 540

Tyr Ala Leu Leu Gly Asp Asp Val Asn Glu Asn Phe Asp Asp Asp Glu
 545 550 555 560

Glu Phe Val Gln Glu Glu Asp Leu Ser Asp Ser Ser Glu Glu Glu Leu
 565 570 575

Ser Glu Glu Asp Leu Leu Asp Asp Glu Ser Ser
 580 585

<210> 9

<211> 1776

<212> DNA

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 9

atggggcag cgggtggggc tgegctggcg cggcttttgg cggcctttct gctcctcgcg 60
 gccaggtgg cctgtgagta cggcatggtg cacgtggtct cccaggccgg gggccccgaa 120
 ggcaaagact actgcatact ctacaacccg cagtgggccc atcttcgca cgacctcagc 180
 aaggcatctt tctgcagct ggcgaactgg acggcctccc tgctctgctc cgcagccgac 240
 ctccccgccc gtggcttcag caaccagatc ccgctgggtg cgcgggggaa ctgcaccttc 300
 tatgagaaag tgaggctggc ccagggcagc ggagcacgcg ggctgctcat cgtcagcagg 360
 gagaggctgg tcccccggg gggtaataag acgcagtatg atgagattgg cattcccgtg 420
 gccctgctca gctacaaaga catgctggac atcttcacgc gtttcggccg cacggtgagg 480

gcggcgctgt atgcgcctaa ggagccggtg ctggactaca acatgggtcat catcttcac 540
 atggctgtgg gcaccgtcgc catcggcggc tactgggccc ggagtcggga cgtgaagaaa 600
 aggtacatga agcacaagcg cgacgatggg cccgagaagc aggaggacga ggcggtggac 660
 gtgacgcccg tgatgacctg cgtgtttgtg gtgatgtgct gctccatgct ggtgctgctc 720
 tactacttct acgacctcct cgtgtacgtg gtcacgcgga tcttctgect ggctcccgcc 780
 accggcctct acagctgect ggcgccctgt gtgcggcggc tgcccttcgg caagtgcagg 840
 atccccaaca acagcctgcc ctaattccac aagcgcccgc aggcccgat gctgctcctg 900
 gcgctcttct gcgtggccgt cagcgtggtg tggggcgctc tccgcaacga ggaccagtgg 960
 gcctgggtcc tccaggatgc cctgggcacg gccttctgcc tctacatgct gaagaccatc 1020
 cgtctgcccc cttcaaggc ctgcaagctg ctgctgctgg tgctgttcct ctacgacatc 1080
 ttcttcgtgt tcatcacgcc cttcctgacc aagagtggga gcagcatcat ggtggaggtg 1140
 gccactgggc cctcggactc agccaccctg gagaagctgc ccatggtcct gaaggtgccc 1200
 aggtgaaact cctcacctct ggccctgtgt gaccggccct tctccctcct gggtttcgga 1260
 gacatttttg tgccagggt gctggtggcc tactgccaca ggtttgacat ccaggtacag 1320
 tctccagggt tatacttcgt ggccctgcacc atcgccctatg gcgttgccct ccttgtgaca 1380
 ttctgtggcag tggccctgat gcagcgtggc cagcccgctc tctctacct ggtgccctgc 1440
 acgctgggtg cgagctgcgc tgtggcgctc tggcgccggg agctgggctg gttctggacg 1500
 ggcagcggtt ttgcgaaagt cctacctcca tctccgtggg cccagcacc agccgacggc 1560
 ccgcagcctc ccaaagactc tgccacgcca ctctcccgc agccgcccag cgaagaacca 1620
 gccacatccc cctggcctgc tgagcagtc ccaaatcac gcacgtccga ggagatgggg 1680
 gctggagccc ccatgcggga gcctgggagc ccagctgaat ccgagggccg ggaccaggcc 1740
 cagccgtccc cggtaaccca gcctggcgcc tcggcc 1776

<210> 10

<211> 939

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

atgaggaaaa agaaggaaga atatttaact ttagtcctc ttacagttgt aatattttgtg 60
 gtcactgtgt gtgttatgat ggtcttactt tattttctct acaaatgggt ggtttatgtt 120
 atgatagcaa ttttctgcat agcatcagca atgagtctgt acaactgtct tgctgacta 180
 attcataaga taccatatgg acaatgcacg attgcatgtc gtggcaaaaa catggaagtg 240
 agacttatct tctctctgg actgtgcata gcagtagctg ttgtttgggc tgtgtttcga 300
 aatgaagaca ggtgggcttg gattttacag gatattcttg ggattgcttt ctgtctgaat 360
 ttaattaaaa cactgaagtt gcccaacttc aagtcattgt tgatacttct aggccttctc 420
 ctctctatg atgtattttt tgttttcata acaccattca tcacaaagaa tggtagagag 480
 atcatgggtg aactgcgacg tggacctttt ggaaataatg aaaagttgcc agtagtcac 540
 agagtaccaa aactgatcta tttctcagta atgagtgtgt gcctcatgcc tgtttcaata 600
 ttgggttttg gagacattat tgtaccaggc ctgttgattg catactgtag aagatttgat 660
 gttcagactg gttcttctta catatactat gtttcgtcta cagttgccta tgctattggc 720
 atgatactta catttggtgt tctggtgctg atgaaaaagg ggcaacctgc tctectctat 780
 ttagtacctt gcacacttat tactgectca gttgttgccg ggagacgtaa ggaaatgaaa 840
 aagttctgga aaggtaacag ctatcagatg atggaccatt tggattgtgc acaaatgaa 900
 gaaaaccctg tgatatctgg tgaacagatt gtccagcaa 939

<210> 11
 <211> 1131
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 atggactcgg ccctcagcga tccgcataac ggagtgccg aggcaggcgg cccacccaac 60
 agcactacgc ggccgccttc cagccccgag ggcacgcgc tggcctacgg cagcctcctg 120
 ctcatggcgc tgetgcccac cttcttcggc gccctgcgct ccgtacgctg cgcccgcggc 180
 aagaatgctt cagacatgcc tgaaacaatc accagccggg atgcgcgccg cttccccatc 240
 atcgccagct gcacactctt ggggctctac ctctttttca aaatattctc ccaggagtac 300
 atcaacctcc tgctgtccat gtatttcttc gtgctgggaa tcctggccct gtcccacacc 360
 atcagccctt tcatgaataa gttttttcca gccagctttc caaatcgaca gtaccagctg 420
 ctcttcacac aggggttctg ggaaaacaag gaagagatca tcaattatga atttgacacc 480
 aaggacctgg tgtgcctggg cctgagcagc atcggtggcg tctggtacct gctgaggaag 540
 cactggattg ccaacaacct ttttgccctg gccttctccc ttaatggagt agagctcctg 600
 cacctcaaca atgtcagcac tggtgcac cgtctgggcg gactcttcat ctacgatgtc 660
 ttctgggtat ttggcaccaa tgtgatggtg acagtggcca agtccttcga ggcaccaata 720
 aaattgggtg tccccagga tctgctggag aaaggcctcg aagcaaaca ctttgccatg 780
 ctgggacttg gagatgtcgt cattccaggg atcttcattg ccttgctgct gcgctttgac 840
 atcagcttga agaagaatac ccacacctac ttctacaeca gctttgcagc ctacatcttc 900
 ggccctgggc ttaccatctt catcatgcac atcttcaagc atgctcagcc tgcctccta 960
 tacctggtcc cgcctgcat cggtttctc gtctggtgg cgctggccaa gggagaagtg 1020
 acagagatgt tcagttatga ggagtcaaat cctaaggatc cagcggcagt gacagaatcc 1080
 aaagagggaa cagaggcatc agcatcgaag gggctggaga agaaagagaa a 1131

<210> 12
 <211> 1152
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 atggcggagc agacctactc gtgggcctat tcctggtgg attccagtca agtgtctaca 60
 tttctgattt ccattcttct tatagtctat ggtagtttca ggtcccttaa tatggacttt 120
 gaaaatcaag ataaggagaa agacagtaat agttcttctg ggtctttcaa tggcaacagc 180
 accaataata gcatccaaac aattgactct acccaggctc tgttccttcc aattggagca 240
 tctgtctctc ttttagtaat gttcttcttc tttgactcag ttcaagtagt ttttacaata 300
 tgtacagcag ttcttgcaac gatagctttt gcttttcttc tcctcccgat gtgccagtat 360
 ttaacaagac cctgetcacc tcagaacaag atttcctttg gttgctgtgg acgtttcact 420
 gctgetgagt tgetgtcatt ctctctgtct gtcacgtctg tcctcatctg ggttctcact 480
 ggccattggc ttctcatgga tgcactggcc atgggcctct gtgtcgccat gatcgctttt 540
 gtccgcctgc agagcctcaa ggtctcctgc ctgcttctct cagggtctct catctatgat 600
 gtcttttggg tatttttctc agcctacatc ttcaatagca acgtcatggt gaagggtggc 660
 actcagccgg ctgacaatcc ccttgacgtt ctatcccgga agctccacct ggggcccaat 720
 gttgggcgtg atgttctctg cctgtctctg cctggaaaac tggcttccc aagctccact 780
 ggcagccact tctocatgtt gggcatcgga gacatcgta tgctggtct cctactatgc 840
 tttgtccttc gctatgacaa ctacaaaaag caagccagtg gggactcctg tggggccctt 900

ggacctgcca acatctccgg ggcgatgcag aaggtctcct actttcactg caccctcacc 960
 ggatactttg taggcctgct cactgctact gtggcgctct gcattcaccg ggccgcccag 1020
 cccgcccttc tctatttggt gccatttact ttattgccac tcttcacgat ggcctattta 1080
 aaggggcagc tccggcggat gtggtctgag cctttccact ccaagtccag cagctcccga 1140
 ttcttggaag ta 1152

<210> 13

<211> 339

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 13

gtattgggtt tcggagatat cattgtacca ggctgttga ttgcatattg tagaagattc 60
 gatgttcaga ctggttcttc tatatactat atttcatcca caattgccta tgctgttggc 120
 atgatcatta cctttgttgt cctgatggtg atgaaaacag ggcagcctgc tctcctctac 180
 ttggtacctt gtacacttat tactgtctca gtcgttgctt ggagtcgtaa ggaaatgaaa 240
 aagttctgga aaggcagcag ctatcaggtg atggaccacc tggactattc aacaaatgaa 300
 gaaaatccag tgacgactga tgagcagatt gtacaacag 339

<210> 14

<211> 1134

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 14

atggattcgg ctgtcagcga tccgcacaac ggcagcgccg aggctggcac cccagccaac 60
 ggcagcagcg ggccgcccct caccgcccag ggcacgcgcg tggcctacgg cagcctcctg 120
 ctcatggcgc tgctgcccac cttcttcggc gccctgccgt cgggtgcgctg cgcccgcggc 180
 aagagctctt cggacatgcc agaaaccatc accagtcgag atgccgcccg cttccccatc 240
 atcgccagct gcacactcct ggggctctac ctctttttca aaatattctc ccaggagtac 300
 atcaacctct tgctgtccat gtatttcttc gtgctgggga tcttggccct gtcacacacc 360
 atcagccctt tcatgaataa gttttttcca gccaaacttc caaaccgcca gtatcagctg 420
 ctcttcacac agggctctgg ggaaaacaaa gaagagatca tcaactatga gtttgacact 480
 aaggacctgg tgtgcctggg cctaagcagc gtcgttggtg tctggtacct tctgaggaag 540
 cactggattg ccaacaacct gtttggcctg gccttctccc ttaatggggg agagctcctg 600
 cactgaaca acgtgagcac tggtgtatc ctgctcggag gactcttcat ctatgacatc 660
 ttctgggtat tcggcaccaa cgtgatggtg acagtggcca agtcctttga ggcaccaata 720
 aaattggtgt tccccagga tctgctggag aagggccttg aagcagacaa ctttgccatg 780
 ctgggaactg gagacattgt cattccaggg atcttcattg ccttactgct tcgttttgac 840
 atcagcttga agaagaacac gcacacctac ttctacacca gcttcgcccg ctacatcttc 900
 ggctgggttc tcaccatctt catcatgcac atcttcaagc acgcccagcc ggctctcctg 960
 tacctgggtc ctgcctgcat cggctttcct gtcctgggtg cactagccaa gggagaagtg 1020
 gccgagatgt tcagttatga ggagtcacac cctaaagatc cagcagccgt gactgaatcc 1080
 aaagaggagt caacagaggc gtcggcatcg aagaggctag agaagaagga gaaa 1134

<210> 15
 <211> 771
 <212> DNA
 <213> *Mus musculus*

<400> 15
 cagaacaaga tttccttcgg ttgctgtggg cgtttcactg ctgccgagct gctgtcgttc 60
 tacctgtctg tcatgctcgt cctcatctgg gttctcactg gccactggct tctcatggat 120
 gctctggcca tgggtctctg tgttgccatg atcgccctcg tccgcctgcc aagcctcaag 180
 gtttctctgc tgcttctctc agggcttctc atctacgatg tcttctgggt gttcttctca 240
 gctacatct tcaacagtaa tgtcatgggt aaagtggcca cacagccagc tgacaatccc 300
 ctgcagcttc tgtccaggaa gctccacctg ggacccaatg tggggcgtga tgttctctgc 360
 ctgtctttgc ctggaaaatt ggtcttccca agctccactg gcagtcactt ctctatgctg 420
 ggcctcgggg acattgtgat gcccggcctc ctgttatgct ttgttcttcg ctatgacaac 480
 tacaagaaac aagccagtgg tgactcgtgt ggggccctg gcanngccaa tatctctggg 540
 cgcctgcaga aggtctccta cttccactgc accctcatcg ggtactttgt aggtctgctc 600
 actgcgactg tggcgtctcg cgtccaccga gctgccagc cagctctcct ctacttggtg 660
 ccatttacct tattgccact cctcaccatg gcctacctaa agggtgactt acggaggatg 720
 tggctctgagc ccttccactc caagtccagc agtcccgggt tcctggaagt a 771

<210> 16
 <211> 1761
 <212> DNA
 <213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 16
 atggacaagt atttgaattc atttgttgac cacctttcag agtgggtcac tcgtgccttt 60
 aggaacaatt catcaagcgc taaccaaagt gcgtcgaaca aggaattaga acaagttttt 120
 gaacagatca atgctatagt tgaaaaccac aataacaaat taaccactgc ctttgataag 180
 atatcatatc gcgttgctca caagattaca cacttggtgg aaagccattc tttagtattc 240
 aactacgcca ctttagttct catcgcaagt gctttggtcg ttattggctc atttacgtct 300
 atttcttcta ttccatttac agctctacct cctacgagag aacactcatt gtttgatcct 360
 acagattttg atgtggacca cgactgtcat gttatctacc gcgagaatga cgaagataaa 420
 aagaaaaaga agaaaagcaa gaggtttttc gatatgatgg atgaaaaaca tgcgattata 480
 ctgcccttaa ctagtggctg tactttactc gctctctatt ttgtgatcaa gaaactacac 540
 ctaaaactggc taaaatatgt ggtgaaaatt ttgaatttta atataacact gctaaatata 600
 ccagctggca catttgtcta ctctacttt ctcaactcac ttttcagaaa cctatcacat 660
 ttagcttctt ggaatccctt ggttgtttta ccaaggatc gtgtaacaat agctgatgat 720
 aacgaagacc tgaacaagat aggcggggtt gttaccaatt tgaattacaa agatggattg 780
 accaactcag ttgttcaaaa gaaaacattg gatgagattg aaaaagatca ttggatgaag 840
 catttttaca gaagagaatt agttgaaccg aaggatatta aatcgaagag gcagatcagc 900
 aacatgtatt tgaatagcgc attaattgtt tcgttcgttc tgtccatcgt ttctaccgta 960
 tatttctatt tatcaccaa tgattgggta atatccaatg ctgtcagtat gaatatggct 1020
 atttggtcca ttgctcaatt aaaattgaag aatttaaaat caggggcctt aatcctaatt 1080
 gctctatttt tttagacat ttgctttgtc tttggtaccg atgtaatggg tacagtagct 1140
 actaaccttg atattccgtt aaaactaagc ttaccagtca agtttaatac agctcaaaac 1200
 aacttcaatt tttcaatact tggctctggg gatattgcct tgcttggtat gtttattgcg 1260

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------|
| atgtgctaca | aatatgacat | ctggaagtgg | caccttgatc | atgatgacac | tgaattccac | 1320 |
| tttttgaact | ggtcatacgt | tggaaaatat | tttattactg | ctatgggttag | ttacgttgct | 1380 |
| tctttggtat | ctgccatggg | ctccttgccc | atcttcaata | ctgctcaacc | ggctttatta | 1440 |
| tacattgttc | cttccttggt | gattagtact | atcttggtag | cttgctggaa | caaggatttt | 1500 |
| aagcagtttt | ggaattttca | gtatgatacg | attgaagtgg | ataaaagttt | aaaaaaagcg | 1560 |
| atagaaaaaa | aggagaactc | tataacttat | tcgaccttca | tcctatcaga | atactataat | 1620 |
| gatgccgaca | agtatgcctt | gcttggtgat | gatgtaaacg | aaaattttga | cgatgatgaa | 1680 |
| gaattcgtgc | aagaggaaga | tctcagtgac | agctctgagg | aagagctttc | tgaagaagat | 1740 |
| ctcttggtatg | acgaatcttc | t | | | | 1761 |

ATGGGGCCGCGAGCGGCGGCTGTCCCCTGCCGGGGCCGCCCTACTCTGGGGCTTCCTGCTC
CAGCTGACAGCCGCTCAGGAAGCAATCTTGCATGCGTCTGGAAATGGCACAAACCAAGGAC
TACTGCATGCTTTATAACCCTTATTGGACAGCTCTTCCAAGTACCCCTAGAAAATGCAACT
TCCATTAGTTTGATGAATCTGACTTCCACACCACTATGCAACCTTTCTGATATTCCTCCT
GTTGGCATAAAGAGCAAAGCAGTTGTGGTTCCATGGGGAAGCTGCCATTTTCTTGAAAAA
GCCAGAATTGCACAGAAAGGAGGTGCTGAAGCAATGTTAGTTGTCAATAACAGTGTCTTA
TTTCCTCCCTCAGGTAACAGATCTGAATTTCTGATGTGAAAATACTGATTGCATTTATA
AGCTACAAAGACTTTAGAGATATGAACCAGACTCTAGGAGATAACATTACTGTGAAAATG
TATTCTCCATCGTGGCCTAACTATGATTATACTATGGTGGGTATTTTGGAAATTGCGGTG
TTCCTGGGGCATTAAAGTGGATACTGGAGTGGACTAGTTGAATTGGAAAACCTTGAAAGCA
GTGACAACCTGAAGATAGAGAAAATGAGGAAAAAGAAGGAAGAATATTTAACTTTTAGTCCT
CTTACAGTTGTAATATTTGTGGTCATCTGCTGTGTTATGATGGTCTTACTTTATTTCTTC
TACAAATGGTTGGTTTATGTTATGATAGCAATTTTCTGCATAGCATCAGCAATGAGTCTG
TACAACTGTCTTGCTGCACTAATTCATAAGATACCATATGGACAATGCACGATTGCATGT
CGTGGCAAAAACATGGAAGTGAGACTTATTTTCTCTCTGGACTGTGCATAGCAGTAGCT
GTTGTTTGGGCTGTGTTTCGAAATGAAGACAGGTGGGCTTGGATTTTACAGGATATCTTG
GGGATTGCTTTCTGTCTGAATTTAATTAACACTGAAGTTGCCCAACTTCAAGTCATGT
GTGATACTTCTAGGCCTTCTCCTCCTCTATGATGTATTTTTTTGTTTTTCATAACACCATTC
ATCACAAGAATGGTGAGAGTATCATGGTTGAACTCGCAGCTGGACCTTTTGAAATAAT
GAAAAGTTGCCAGTAGTCATCAGAGTACCAAACTGATCTATTTCTCAGTAATGAGTGTG
TGCCTCATGCCTGTTTCAATATTGGGTTTTGGAGACATTATGTACCAGGCCTGTTGATT
GCATACTGTAGAAGATTTGATGTTTCAGACTGGTTCTTCTTACATATACTATGTTTCGTCT
ACAGTTGCCTATGCTATTGGCATGATACTTACATTTGTTGTTCTGGTGCTGATGAAAAAG
GGGCAACCTGCTCTCCTCTATTTAGTACCTTGCACACTTATTACTGCCTCAGTTGTTGCC
TGGAGACGTAAGGAAATGAAAAAGTTCTGGAAAGGTAAAGCTATCAGATGATGGACCAT
TTGGATTGTGCAACAAATGAAGAAAACCCTGTGATATCTGGTGAACAGATTGTCCAGCAA

Seq. ID No. 17

MGPQRRRLSPAGAALLWGFLQLTAAQEAILHASGNGTTKDYCMLYNPYWT
ALPSTLENATSISLMNLTSTPLCNLSDIPVGIKSKAVVVPWGSCHFLEK
ARIAQKGGAEAMLVVNNSVLFPPSGNRSEFPDVKILIAFISYKDFRDMNQ
TLGDNITVKMYSWPNYDYTMVGIFGIAVFTGALSGYWSGLVELENLKA
VTTEDREMRKKKEEYLTFSPLTVVIFVVICCVMMVLLYFFYKWL VYVMIA
IFCIASAMSLYNCLAALIHKIPYGQCTIACRGKNMEVRLIFLSGLCIAVA
VWAVFRNEDRWAWILQDILGIAFCLNLIKTLKLPNFKSCVILLGLLLLY
DVFFVFITPFITKNGESIMVELAAGPFGNNEKLPVIRVPKLIYFSVMSV
CLMPVSILGFGDIIVPGLLIAYCRRFDVQTGSSYIYYVSSTVAYAIGMIL
TFVVLVLMKKGQPALLYLVPCTLITASVVAWRRKEMKKFWKGNSYQMMDH
LDCATNEENPVISGEQIVQQ

Seq. ID No. 18

THIS PAGE BLANK (USPTO)